Aus der Kinderklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Knauer.

Zur Klinik und Differentialdiagnose des Schädelchloroms an Hand eines besonders verlaufenden Falles im Säuglingsalter mit eigenartigem blutchemischen Befund.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

✱

Vorgelegt am 5. Januar 1939

von

Alfred Schmitz
Assistenzarzt
aus Bonn.

Bonn 1939.
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der mediz. Fakultät
der Univ. Bonn.

Refererent: Prof. Dr. K n a u e r
Korreferent: Prof. Dr. M a r t i n i

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines verſtorbenen Vaters
in Dankbarkeit gewidmet.

Unter den leukämischen Prozessen im Kindesalter beansprucht nach wie vor das Chlorom großes Interesse. Dies nicht so sehr seiner Seltenheit, als vielmehr der Mannigfaltigkeit seiner Erscheinungsformen wegen.

Der erste Beobachter Allan Burns, der beider Enucleation eines Bulbus in der Augenhöhle grüne Geschwülste feststellte, hielt diese Erscheinung für eine „Morbus sui generis, die vom fungus hämatodes unterschieden werden müsse". Andere Beobachter faßten später die Geschwülste als fibroplastische oder fibrocelluläre Tumoren auf, glaubten aber wegen der grünen Farbe, daß die Krankheit ein eigenartiger selbständiger Prozeß sei. Als man jedes bösartige Wachstum als Krebs bezeichnete, glaubte man, daß das Chlorom — der Name wurde erstmals in einer Arbeit von King aus dem Jahre 1853 erwähnt — eine besondere Abart desselben sei. Später erkannte man, daß die Wucherungen vom Bindegewebe ausgingen, speziell vom Periost und so wurde das Chlorom nicht mehr als Krebs, sondern als Sarkom gedeutet und man sprach demgemäß vom Chlorosarkom (Huber, Behring, Chiari, Virchow, Gade). Gegen diesen besonders von Virchow angenommenen Sarkom-Charakter wandte sich Gümbel, der das Chlorom als eine biologische Abart der Leukämie aufgefaßt wissen wollte. Von Recklinghausen erkannte als erster auf Grund seiner Blutbefunde die leukämische Natur der Blut- und Organveränderungen. Er wies darauf hin, daß die Tumorbildung des Chloroms in ihrem histologischen Charakter mit dem bei der Leukämie bekannten identisch ist. Dock betont ganz entschieden die ausgesprochene Ähnlichkeit im klinischen Verlauf beider Krankheiten und weist auf die grundlegenden Unterschiede im histologischen Aufbau zwischen Chloromwucherung und echten Periostsarkomen hin. Die grüne Farbe der Geschwülste wird von v. Recklinghausen und später von Lehndorf, in dessen klassischer Chlorommonographie, als ein nur zufälliges, nicht zum Wesen des Prozesses gehörendes Moment angesehen. In der Folgezeit betrachtet man

das Chlorom als eine Abart der Leukämie und wegen des meist stürmischen Krankheitsbildes wird es von den meisten Autoren als eine Abart der akuten Leukämie aufgefaßt, von der damals nur die lymphatische Form bekannt war. Um die Jahrhundertwende wurden dann die ersten myeloischen Chlorome bekannt (Türk, Hayaschi, Klein und Steinhaus, Sternberg). Dadurch wurde der Begriff des Chloroms wesentlich erweitert und es galt nicht mehr wie bisher, als eine grüngefärbte Variante der lymphatischen Leukämie. Indes veranlaßt die klinische Eigenart der Chlorome, die häufige, an Bösartigkeit gemahnende Wachstumsweise der parostalen Wucherungen, immer wieder die Tumornatur der eigenartigen Krankheit zur Diskussion zu bringen. Pappenheim und Sternberg traten entschieden für die Zugehörigkeit der Chlorome zu den Primärerkrankungen der hämopoetischen Systems ein und bestritten ein tumorartiges Wachstum. Nun beginnt die große Auseinandersetzung in der Literatur über die Frage: Ist das Chlorom eine Erkrankung des hämotopoetischen Apparates und gehört sie deshalb zu den Leukämien (Naegeli), oder handelt es sich hier um wirkliche Neubildungen aus dem Gebiet der Sarkome, die als Chlorolymphomatose zu bezeichnen wäre (Sternberg)? Innerhalb dieser Auffassungen macht die Lehre vom Chlorom die Wandlungen und Schwankungen der Leukämielehre mit. So wenig man sich über die Abgrenzung des Begriffes „Leukämie" einigen kann, so gehen auch die Meinungen über die Stellung der Chlorome im Krankheitssystem ausenander. Gibt es doch kein Krankheitsbild, das eine solche Vielgestaltigkeit besitzt, wie die Leukämie (Kleinschmidt). Gerade am Chlorom läßt sich zeigen, wie schwierig die Abgrenzung der Leukämien gegen echte Neoplasmen sein kann. So gibt es Chlorome, bei denen nur einzelne Tumoren grüngefärbt, andere dagegen ungefärbt sind, auf der anderen Seite Leukämien mit ausgedehnten parostalen Wucherungen ohne die charakteristische Grünfärbung, ferner Leukämien ohne Tumorbildung, bei denen das Knochenmark und die Drüsen grüngefärbt sind, weiter in Analogie zu den Leukämien Chloromfälle ohne Beteiligung des Knochenmarkes (Butterfield) und solche, bei denen Osteosklerose (Fabian) besteht, end-

lich Leukämien, die erst im späteren Verlauf chloromatöse Wucherungen zeigen und demnach eine Übergangsform zwischen Leukämie und Chlorom bilden (Pauliczek u. Wutscher). Für die nahe Verwandtschaft beider Affektionen sprechen schließlich auch rein klinisch-hämatologische Tatsachen; so finden wir ungefähr alle bei den Leukämien möglichen Blutbilder, auch beim Chlorom. Zu dem lymphatischen Chlorom äußern allerdings Emden und Rotschild die Vermutung, daß dieses in Wirklichkeit ein Myeloblastenchlorom sei. Die Ansicht von der myelogenen Natur der Chlorome wird auch von Burgess, Boéchat und Emden vertreten. Es ist eine auffallende Tatsache, daß seit 1907 nurmehr myeloide Chlorome beobachtet wurden. Boéchat sucht dies mit der verbesserten hämatologischen Technik, namentlich mit der Einführung der Oxydasereaktion zu erklären. Ashby and Smith sowie von Kandel haben den Wert dieser Differenzierungsmethode eingeschränkt, da bei sicher diagnostizierten myeloischen Chloromen vielfach die Benzidinprobe negativ war. Je größer die Zahl der Beobachtungen wird, desto mehr zeigt sich die große Verschiedenheit, die der anatomische Bau, wie die Lokalisation dieser Krankheitsprozesse, darzubieten vermag, je nach dem Entwicklungsgrad, den die in Betracht kommenden Zellarten erreichen. Hinzu kommt, daß bösartige Geschwülste, die in den Knochen metastasieren, oder primär in ihnen entstanden sind, leukämoide Reaktionen im Blut erzeugen und dadurch nur sehr schwer vom Clorom zu unterscheiden sind.

Unter Leukämie oder besser Leukose (Naegeli) versteht man eine hyperplastische Wucherung der leukopoetischen Gewebssysteme. Diese Leukosen lassen sich durch folgende drei Kardinalpunkte kennzeichnen:

1. Abnorm starke Vermehrung der weißen Blutzellen, 2. reichliches Auftreten von jugendlichen, undifferenzierten Leukozyten, wie sie dem Blute des normalen Organismus fremd sind, 3. Wucherungen von Leukozyten und deren Stammzellen in zahlreichen Organen außerhalb des Knochenmarkes, in denen sich normalerweise keine Blutzellen feststellen lassen (Wallbach).

Nun gibt es aber Krankheitsbilder, die sowohl bezüglich der Leukozytose, den abnormen Zellverhältnissen, wie bezüglich der Systemwucherungen, wesentlich von der Norm abweichen. Zu diesen „atypischen Leukämien" zählen maßgebende Hämatologen das Chlorom. Sie sind der Auffassung, daß es sich hierbei um eine Leukämieform handelt, die sich durch besonders starke Leukozytenwucherung in zahlreichen Organen außerhalb des Knochenmarkes auszeichnet.

Die grüne Farbe des Chloroms hat zahlreiche Untersuchungen über die Natur des Pigments veranlaßt. Die Farbintensität schwankt vom blaß-gelb-grün bis zum tiefen dunkelgrün und wirkt in seinem Auftreten verschiedenartig. So war in einem Teil der Fälle die Verfärbung nur in den Primärherden vorhanden, oder nur in einigen von ihnen. Eigentümlich ist weiterhin, daß die Farbe bisher nur makroskopisch in Erscheinung trat und in den mikroskopischen Schnitten nicht mehr nachzuweisen war. Virchow und von Recklinghausen hielten das Pigment für Parenchymfarbe, andere rechneten es zu den Lipochromen (Sternberg, Chiari, Huber, Gade).

Ernst vergleicht die Grünfärbung mit der Farbe in der Umgebung des hartgesottenen Hühnereidotters, die Ruber als Schwefeleisen erkannt hat, dessen Entstehungen nach den Untersuchungen Kossels mit den Endprodukten des Stoffwechsels bei der Chloromatose und Pseudomelanose identisch sei, nur würde in dem einen Falle das grüne, in dem anderen Falle das schwarze Schwefeleisen gebildet. Hueck glaubt, daß der Farbstoff zwar nicht zu den üblichen hämoglobinogenen Pigmenten gehört, läßt aber die Möglichkeit zu, daß die Chloromzellen die Eigenschaft haben können, aus irgendwelchen Spaltprodukten, die im Blutfarbstoff vorhanden sind, den spezifischen grünen Farbstoff aufzubauen. Als einzigste Chrakteristika des Farbstoffes sind nach Dustin jr. und Thomas bekannt:

1. Die Löslichkeit in Wasser, 2. die Möglichkeit durch Wasserstoffsuperoxyd die grüne Farbe, die bisher als nicht haltbar galt, wieder aufleben zu lassen.

Die vorgenannten Autoren konnten nachweisen, daß zwischen dem Chlorompigment und den Lipochromen einerseits, sowie den Karotinen andererseits, keine Verbindung besteht. Weiter konnten sie zeigen, daß die erkrankten Gewebe zwar Hämoglobin, aber nicht seine Abbauprodukte Hämatin und Hämochromogen, noch Umbildungen in Gallenfarbstoffe (Biliverdin, Bilirubin) enthielten. Sie untersuchten deshalb die Serie der mit den Hämoglobinen verwandten Porphyrine und fanden, daß in allen untersuchten Chloromgeweben Porphyrin (und zwar ein Protoporphyrin) enthalten ist. Der Nachweis wurde durch spektroskopische Untersuchungen erbracht. Sie konnten weiter feststellen, daß die Bildung des Protoporphyrins streng an das Tumorgewebe gebunden ist. Dieses Protoporphyrin hat keine Ähnlichkeit mit dem Copro- oder Uroporphyrin. Wenn es nun auch den Anschein hat, daß durch diese letztgenannten Untersuchungsergenisse die Natur des Pigmentes geklärt ist, so wirft doch diese Feststellung von neuem die Frage nach dem Ursprung des Farbstoffes auf. Die Fragestellung lautet nun, ist der Chloromfarbstoff ein Abbauprodukt des Blutpigments oder ist er im Tumorgewebe durch aktive Arbeit der Zellen entstanden?

Für die Klärung der Beziehungen zwischen Clorom und myeloischer Leukämie gewinnt der Farbstoff, nachdem derselbe lange Zeit nur als „Kuriosum" angesehen wurde, eine neue Bedeutung. Die vorgenannten Forscher haben nämlich die Anwesenheit von Porphyrin in beiden Erkrankungsformen eindeutig nachweisen können. Es ist interessant festzustellen, daß nach nunmehr 100 Jahren, die seit der Entdeckung des Chloroms verstrichen sind, die Forschung wieder auf demselben Punkte angekommen ist, von dem sie einst ausging.

Für die Diagnosestellung ist das Vorkommen des grünen Farbstoffes nicht verwertbar, da er in den meisten Fällen fehlt und oft erst bei der Sektion entdeckt wird. Auch besteht durchaus die Möglichkeit, daß er sich erst im Verlauf der Erkrankung herausgebildet, so daß es in progredient verlaufenden Fällen nicht zur Bildung kommen kann. Interessant ist hier eine Beobachtung von Schmidt. Bei der Excision einer Drüse eines Chloromfalles war nur die gewöhnliche leukämische Verfärbung zu sehen. Einige Monate später

waren jedoch sämtliche Tumoren und Infiltrate bei der Sektion grün verfärbt. Wegen dieser Unspezifizität des grünen Farbstoffes fordern einige Autoren (Willi, Saxl), „daß es Zeit sei, den Namen Chlorom fallen zu lassen", da man seine wesentliche Eigenschaft, die sich zudem für die Grundkrankheit als so unbedeutend erwiesen hat, am Krankenbett nicht erkennen kann. Benjamin und Sluka haben bei 45 Chloromen in 22 Fällen den grünen Farbstoff bemerkt. Von 6 Fällen Feers besaßen ihn nur 2. Ferner gibt es keine Leukämieformen, wo nicht auch einmal der grüne Farbstoff gefunden wurde.

Aus den Zusammenstellungen Lehndorffs, Washburns und Rüdigers geht hervor, daß das Chlorom auf der ganzen Erde vorkommt. Die meisten Fälle wurden in Oesterreich und Deutschland beobachtet.

Die Häufigkeit der Erkrankungen zeigt nach diesen Autoren das jugendliche Alter, jedoch betrafen nur wenige Fälle das Säuglingsalter. Ungefähr zwei Drittel aller Fälle waren männliche Individuen.

Die Dauer der bösartigen Erkrankung wird mit 3—4 Monaten im Durchschnitt angegeben. In jungen Jahren verläuft das Chlorom besonders schnell, fast chronisch dagegen bei Erwachsenen.

Die Frage nach der Ätiologie hat viele Autoren beschäftigt. Seitdem man die engen Zusammenhänge zwischen den chloromatösen Wucherungen und den Leukosen zu sehen sich bemüht, und jeder neue Fall diese Tatsache zu erhärten scheint, deckt sich das Chloromproblem mit dem der Leukosen überhaupt.

Lehndorf teilte die Chlorome — in seiner klassischen Monographie — je nach dem Ergriffensein des myeloischen oder lymphatischen Apparates in myeloische Chlorome und lymphatische ein. Willi, der in seiner Monographie: „Die Leukosen im Kindesalter", die Leukosen in Lymphadenosen und Myelosen einteilt, rechnet die Chlorome, je nach der im Blute überwiegenden Zellart, zu den Lymphadenosen mit ossalen und parostalen Wucherungen (Chlorolymphadenosen) oder zu den Myelosen mit tumorartigem Wachstum (Chloromyelosen).

Über die Ursachen, die zu einer Chloromerkrankung führen, ist man noch keineswegs im Klaren, ebenso wie die Pathogenese der Leukämien noch im Dunkeln liegt. Verschiedene Theorien sind aufgestellt worden. Das geschwulstartige Wachstum der leukämischen Hyperplasien scheint den Vertretern der Tumorhypothese Recht zu geben. Jedoch wenden Naegeli und Fabian gegen die Sarkomtheorie ein, daß sich die Regellosigkeit der Zellen nicht allein bei Tumoren, sondern auch bei Infektionen findet und die Infiltrate in den Organen bei Anämie und Infektionen auftreten. Die Autoren führen eine Reihe von Fällen an, die mit nur mikroskopisch nachweisbaren Hyperplasien des leukämischen Gewebes beginnen und zu solchen Fällen überleiten, wo bereits mit bloßem Auge eine Geschwulstbildung festfestzustellen war, die mikroskopisch als eine Hyperplasie einwandfrei erkennbar war. Naegeli macht vor allem geltend, daß die lange Dauer der leukämischen Prozesse, namentlich bei Erwachsenen, die Rückbildungsfähigkeit unter dem Einfluß entzündlicher Einflüsse, die riesige Ausbreitung z. B. in der Leber und in den Nieren, ohne wesentliche Funktionsstörung dieser Organe, gegen eine Tumorhypothese sprechen. Büngeler glaubt, daß die gleichen Gesetze sowohl für die Entstehungsbedingungen der Leukosen, wie für bösartige Geschwülste besteht. Auch unterscheide sich der Gewebstoffwechsel leukämischer Wucherungen in keiner Weise von dem der Tumoren. Der Autor vertritt die Auffassung, daß auf dem Boden regenerativer Vorgänge sowohl maligne Geschwülste, als auch Leukosen entstehen können, wenn eine Veranlagung zur Geschwulstbildung vorliegt. Eine solche, allgemeine Geschwulstdisposition vermochte er bei Mäusen durch wiederholte Zufuhr von Indol (ein aromatisches Produkt des Eiweißzerfalls) zu erreichen (zit. nach Willi).

Die infektiöse Natur der Leukosen, zu denen, wie schon erwähnt, von den meisten Autoren das Chlorom als lymphatische bzw. myeloische Abart mit Tumorbildung gerechnet wird, wird besonders für die akuten Fälle angenommen. In dieser Richtung lenken die Veröffentlichungen von Boéchat, Port, Schütz, Weinberger. Als wichtigstes Beweismittel führen die Anhänger dieser Ansicht, die Übergänge von Infekten zur Leukämie ins Feld, insbesondere die von

primärer, allgemeiner Miliartuberkulose zu sekundärer, akuter Leukämie. Andere Autoren weisen demgegenüber darauf hin, daß in diesen Fällen die Organe leukämische Veränderungen nur selten aufweisen, so daß die Annahme wohl berechtigt ist, daß hier mehr leukämische Reaktionen vorlagen. Die infektiöse Übertragbarkeit menschlicher Leukosen ist nicht erwiesen, ebenso ist die Überimpfung von Mensch zu Tier oder von Mensch zu Mensch nicht gelungen. Hingegen ist die Übertragbarkeit der Leukosen bei Mäusen und Hühnern schon vielfach gelungen, aber nicht durch Kontagiosität, sondern nur durch Verimpfung von Blut oder Organbrei der erkrankten Tiere. Wir haben einen Versuch angestellt, indem wir 5 ccm Patientenblut auf eine weiße Maus und ein Meerschweinchen übertrugen. Bei beiden Versuchstieren ließen sich in zweimonatlicher Beobachtung keine krankhaften Veränderungen nachweisen. Auf Grund vielfacher Versuche nehmen die Vertreter der infektiösen Genese an, daß es sich bei den Leukosen um abnorme Abwehrmaßnahmen gegen verschiedene Mikroorganismen handelt. Eine besondere Allergie müßte allerdings dabei vorausgesetzt werden. Ein Zusammenhang zwischen Tuberkulose, Lues, Malaria und den Leukosen konnte bisher nicht festgestellt werden. Wenn in der Anamnese tuberkulöse Belastungen beschrieben, oder bei Sektionen von Chloromkranken tuberkulöse Herde gefunden wurden, so dürfen diese Feststellungen nicht allzu hoch bewertet werden. Es ist sicherlich möglich, daß bei der Verbreitung der Tuberkulose, beide Krankheitsprozesse nebeneinander bestehen können, ohne aber aufeinander Einfluß zu haben. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Lues.

Correlationsstörungen nimmt Naegeli als Ursache für die Leukämien an. Er geht dabei von der Vorstellung aus, daß die blutbildenden Organe durch chemische und hormonale Reize und nicht nur allein durch Nervenimpulse geregelt werden. Eine falsche Steuerung könnte demnach dann zur Leukose führen. K n a u e r hat, wahrscheinlich von der Vorstellung ausgehend, daß bei den Leukosen eine derartige Störung zwischen dem lymphatischen und myeloischen System im Sinne von Z i e g l e r besteht, bei einer kindlichen Lym-

phadenose Blut einer Erwachsenen-Myelose transfundiert, ohne dabei den geringsten Einfluß gesehen zu haben.

Ein fest umschriebenes Krankheitsbild des Chloroms gibt es nicht. Vielmehr ist das klinische Bild von der Lokalisation der Wucherungen abhängig. Auf diese Weise sind die allerverschiedensten Krankheitsäußerungen möglich. Die Wucherungen bevorzugen nach Lehndorf die spongiösen Knochen, insbesondere die des Schädels und Gesichts, des Sternums und der Wirbelsäule, seltener die der Beckenknochen, des Schlüsselbeins und der Schulterblätter. Die Röhrenknochen sind nur ausnahmsweise befallen.

Im Kindesalter ist das Schädelchlorom die häufigste Form, auf die näher eingegangen werden soll, zumal es sich in unserem Falle um eine derartige Erkrankung handelt.

Unter Allgemeinerscheinungen von Schwäche, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen, kommt es zu örtlichen Veränderungen am Schädel, die sich klinisch durch Beteiligung der Sinnesorgane zu verraten pflegen. So kann ein einseitiger oder doppelseitiger Exophthalmus entstehen, wenn das Chlorom den Augapfel aus der Augenhöhle drückt. Entwickelt sich die Geschwulst am Felsenbein, so sind meistens Hör- oder Labyrinthstörungen die Folgen. An der Schädelbasis ruft die Erkrankung Nervenlähmungen hervor. Wird das Periost breit infiltriert, so nimmt der Schädel ein unförmiges Aussehen an. Da dasselbe für die Krankheit kennzeichnend ist, spricht man von der „facies chloromatosa". Die Wucherungen treten meist symmetrisch, besonders am Schädelbein auf. Die klinischen Bilder sind weitgehend verschieden, variabel selbstverständlich die Folgen, die sich aus dem jeweiligen Sitz des Tumors ergeben. Chloromatöse Geschwülste des Schädelinnern machen seltsamerweise weniger Erscheinungen, als man annehmen sollte. Chlorome können sich in allen Organen bilden, selbst im Herzen. Das Wesentliche der Bildungen ist das schrankenlose Wachstum, durch das sie oft Druckerscheinungen am Nervensystem hervorrufen. Mit Vorliebe breiten sich die Tumoren in den Lymphspalten und Knochenkanälchen aus (T r u s e n und E r b).

In der Literatur findet sich die Differentialdiagnose des Schädelchloroms lediglich in kurzen Diskussionsbemerkungen. Es scheint daher angebracht, die für die Diagnosestellung wichtigen Unterscheidungsmöglichkeiten einmal im Zusammenhng darzustellen.

Entsprechend der, von den meisten Forschern angenommenen Natur des Chloroms, muß in jedem Falle zur Diagnose „Schädelchlorom" der Nachweis einer Leukämie erbracht werden. Dies kann besonders in den bereits oben beschriebenen sub- und aleukämischen Phasen der Erkrankung, in denen die wuchernden Zellen nicht ins Blut ausgeschwemmt werden und Zeichen einer Systemerkrankung fehlen, sowie in Frühfällen, sehr schwierig sein. Mit den einfachen klinischen und hämatologischen Untersuchungen gelingt es meist nicht, Klarheit über die Natur der Krankheit zu erhalten. Bei der Diagnosestellung muß aber das Schwergewicht mehr auf die wuchernde Zellart, als auf den klinischen Verlauf gelegt werden, denn nur dann lassen sich diagnostische Irrtümer vermeiden. In der intravitalen Knochenmarksuntersuchung haben wir heute eine brauchbare und gefahrlose Methode uns schnell über den Zustand des Knochenmarks zu unterrichten. Die Leukosen lassen sich so in lymphatische und myeloische Formen trennen, leukämoide Reaktionen von den Leukämien abgrenzen. Eine Metastasierung im Knochenmark, in Form kleiner, dem Auge auch bei der Autopsie nicht sichtbarer Herde, ist viel häufiger, als bisher angenommen wurde (Naegeli). So zeigt das Sternal- bzw. Tibiapunktat bei Tumoren, oft bereits in Frühfällen, Nester von Carcinomzellen. Milz- und Tumorpunktion, sowie Drüsenexcision können den erhobenen Befund ergänzen und erhärten. Die intravitale Knochenmarksuntersuchung, bisher in der Kinderheilkunde noch wenig üblich (Technik und Literatur bei Naegeli und Willi), ist ein ausgezeichnetes differentialdiagnostisches Hilfsmittel.

Für die Differentialdiagnose des Schädelchloroms kommen in Frage: 1. Tumormetastasen, 2. primäre Knochenerkrankungen, 3. Drüsenerkrankungen, 4. leukämische Hautinfiltrate und 5. selten Lues und Tuberkulose.

Sarkome und Carcinome, gleich von welchen Organen sie ausgehen (Prostata, Mamma usw.), können durch Metastasen den Schädel befallen. Nicht nur die klinischen Erscheinungen, sondern auch durch die ihnen oft eigenen leukämoiden Reaktionen geben sie zu Verwechslungen mit dem Schädelchlorom Anlaß. Das Aussehen der Auftreibungen, besonders die für Carcinom charakteristische Härte der Bildungen, das Fehlen von ausgedehnten Drüsen- und Milzschwellungen bei bösartigen Geschwülsten und der klinische Verlauf lassen oft eine Unterscheidung zu. Das Blutbild maligner Tumoren weist nie eine Neutrophilie mit starken toxischen Veränderungen, nie Megalocyten und Megaloblasten auf. Das Fehlen des Hiatus leukämicus, d. h., daß im Blute zwar dominierend Myeoblasten auftreten, aber keine, oder nur vereinzelt, Zwischenglieder der unreifen, halbreifen Myelocyten und Metamyelocyten zu den vorhandenen vollausgereiften neutrophilen Zellen beachtet werden, ist für die Tumorleukämie kennzeichnend. Die Erythrocytenwerte sinken nie unter die Zwei-Millionengrenze (Naegeli). Ein fühlbarer Milztumor findet sich bei den Carcinomen nie, von seltenen myeloischen Reaktionen bei osteoplastischen Carcinomen abgesehen. Sehr selten sind auch Drüsenschwellungen und falls sie auftreten, werden sie in kurzer Zeit härter und bald sehr hart. Im Röntgenbild stellen sich die Metastasenbildungen als multiple, umschriebene Knochenherde dar, während die leukämischen Aufhellungen „wie von Motten zerfressen" aussehen und meist mit einer allgemeinen Kalkarmut des Knochengewebes einhergehen.

Das Sympathogoniom, eine von den sympathischen Ganglien, namentlich von denen der Nebenniere ausgehende bösartige Geschwulst, bedarf einer besonderen Besprechung. Die Erkrankung wurde in zwei Formen beobachtet. Einmal als Typus Pepper, der sich durch diffuse Metastasen in der Leber und solche in den Lymphdrüsen auszeichnet. Bei der zweiten Form, dem Typus Hutchinson, stehen Metastasen in den platten Knochen im Vordergrund. Von diesen ist der Schädel und an ihm die Orbita bevorzugt. Exophthalmus findet sich fast stets dabei. Diese Fälle bieten eine Verwechslungsmöglichkeit mit dem Schädelchlorom (Kirchert, Herweg,

Willi). Die Symptome sind bei beiden Erkrankungen derart gleich, daß bei den meisten Beobachtungen die Diagnose erst durch die Sektion und die histologische Untersuchung gestellt wurde. Beim Sympathogoniom steht im Vordergrund die Tumoranaemie; im Blut ist die Zahl unreifer Zellen sehr gering. Entsprechend der Tumornatur ist die Leber infolge zahlreicher Metastasen meist höckerig und deformiert. Beim Chlorom dagegen, trotz der leukämischen Infiltrate — die ja nach Lehndorf stets weich und nie zu fühlen sind — von glatter Oberfläche. Außerdem fehlen beim Sympathogoniom ausgedehnte Drüsenschwellungen. Eine fühlbare Milzvergrößerung wird immer mehr für Chlorom sprechen.

Primäre Knochenerkrankungen zeigen oft ungewöhnliche Knochenauftreibungen am Schädel. Dies ist vor allem bei den Myelomen, Evingsarkomen, Pagets disease und Ostitis fibrosa der Fall.

Die Chloromatöse Form des Myeloms, bei der Infiltrate des Schädels parostal, vor allem in der Schläfengegend und in der Orbita — oft in Verbindung mit Exophthalmus — gefunden werden, ist im Kindesalter selten. Die Alterskurve zeigt in der Häufigkeit zwischen dem 6. bis 21. Lebensjahr einen starken Gipfel, so daß aus dem Alter der Patienten differentialdiagnostische Schlüsse gezogen werden dürfen (Naegeli). Wenn aber beim Chlorom mehr auf die Erfordernis einer Systemerkrankung der blutbildenden Organe geachtet würde, so wären die Beobachtungen häufiger (Willi). Fast alle Myelom scheinen aus Plasmazellen zu bestehen und aus dem Knochenreticulum hervorzugehen. Der Ausstrich des Sternalpunktes ist daher im Gegensatz zum Chlorom reich an Plasmazellen. Metastasen finden sich nur im Knochenmark. Diese Tatsache ist differentialdiagnostisch gegenüber anderen Tumoren verwertbar. Gelegentlich werden Ausschwemmungen unreifer Knochenmarkzellen im strömenden Blut beobachtet. Zu leukämischen Blutveränderungen kommt es jedoch nie. Anscheinend regelmäßig ist eine positive Takata Ara-Reaktion, ohne besondere Erscheinungen eines Leberleidens vorhanden. Als sehr kennzeichnendes Merkmal läßt sich im Urin der Bence-Jones'sche Eiweißkörper nachweisen. Sehr bedeutende Unterschiede bietet das Myelom gegenüber anderen Knochenmarksgeschwülsten

darin, daß die grobdispersen Eiweißkörper außerordentlich vermehrt sind und daher eine sehr erhöhte Blutsenkung zustande kommt. Im Röntgenbild fallen große, scharf begrenzte „wie ausgestanzt aussehende" Aufhellungszonen auf, die aber vorzugsweise die Knochen des Rumpfskeletts ergreifen. Bei den Leukosen ist dagegen der Knochen an gewissen Stellen, oft in großem Bereich, fleckweise und ziemlich undeutlich aufgehellt. Das Knochengewebe ist in toto erkrankt und eine allgemeine Kalkarmut des Skeletts ist die Regel.

Evingsarkome (endotheliales Myelom) treten nach Schinz und Uehlinger als schmerzhafte, große Geschwulstbildungen mit Vorliebe in den Diaphysen der Extremitätenknochen, metastatisch aber auch am Schädel auf. Bevorzugt ist das jugendliche Alter. Die Differentialdiagnose zum Chlorom ergibt sich, wenn die platten Knochen, insbesondere die des Schädels multipel befallen sind. Im Gegensatz zu leukämischen Knochenauftreibungen, wird eine spindelförmige Verdickung der Diaphyse im Geschwulstbereich gefunden. Das Blutbild zeigt zwar eine Anämie und Leukocytose, aber keine myeloische Reaktion. Blutbild und Sternalpunktat sichern die Diagnose.

Bei dem als Paget disease bezeichneten Krankheitsbild und der Ostitis fibrosa treten im Blutbild nie pathologische Zellen auf, die an eine Leukose denken lassen. Die Ostitis fibrosa ist durch die Zunahme des Ca-Wertes im Blut und Urin gekennzeichnet. Die Diagnose „Paget disease" ist bei isolierter Affection des Schädeldaches schwierig, leicht jedoch bei Beteiligung der Tibia, de in charakteristischer Weise verlängert und gekrümmt ist. Da die Krankheit nur chronisch verläuft, werden Fieber und Leukocytose nie beobachtet. Das Electrocardiogramm zeigt öfters krankhafte Verhältnisse des Herzmuskels. Im Kindesalter ist die Pagetsche Erkrankung sehr selten, meist erkranken nur ältere Menschen.

Treten Drüsenschwellungen am Schädel auf, so kann ein dem Schädelchlorom ähnliches Bild entstehen. Insbesondere kann das Lymphogranulom bei seltener Lokalisation oder in Frühfällen, wenn das Blutbild die Unterschiede zwischen dem entzündlichen Prozeß des Lymphogranuloms und den hyperplastischen Vorgängen bei der Leukämie noch nicht erkennen läßt, differentialdiagnostische Schwie-

rigkeiten bereiten. Fiebertemperaturen, sehr hohe Leukocytose, hohe Eosinophilie und positive Diazoreaktion im Urin, werden stark für Lymphogranulom sprechen, dagegen die rasche Ausbreitung der lymphatischen Schwellungen mehr für Leukämie. Mundhöhlenprozesse, besonders Infiltrationen am Ober- und Unterkiefer, kommen sehr häufig bei der Leukämie vor und werden beim Lymphogranulom fast nie gefunden. Erhöhte Blutsenkung und Zunahme der Globuline richten den Verdacht mehr auf das Lymphogranulom als entzündlichen Prozeß, als auf das Vorhandensein einer leukämischen Erkrankung. Die beste Unterscheidung gibt heute der Zellbefund bei der Sternalpunktation, indem auch bei aleukämischen Lymphadenosen die Zahl der Lymphocyten im Mark ganz gewaltig vermehrt sein kann, während beim Lymphogranulom eine Zunahme der neutrophilen Elemente, mindestens in der großen Mehrzahl der Fälle gesehen wird.

Selten kommen Tuberkulose und Lues für die Differentialdiagnose zum Schädelchlorom in Frage. Die serologischen Untersuchungen, sowie Tuberkulin-Proben müssen zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden. Meist wird es möglich sein durch das Aussehen, die Konsistenz und die klinische Beobachtung der Schädelverdickungen eine Unterscheidung zu treffen. Tuberkulöse Drüsen sind nicht besonders groß und neigen zu Fistelbildungen, zur Verkäsung, nachfolgender Kalkeinlagerung und sind dann als Verhärtungen zu fühlen und radiologisch darzustellen.

Die tumorartige Lokalisation der Hyperplasie auf Tränen- und Speicheldrüsen ergibt das, dem Mikuliczschen Symptomenkomplex sehr ähnliche Krankheitsbild. Bei den myeloischen Formen der Leukämie ist diese Erscheinung jedoch sehr selten (Willi). Als große Seltenheit findet man auch einmal myeloische Infiltrate in den Speicheldrüsen (Naegeli) und zwar am häufigsten beim Schädelchlorom. Unter Umständen kann die Differentialdiagnose gegenüber reinen Formen der Mikuliczschen Erkrankung, die auf entzündlicher Basis (Tbc., Lues, Lymphogranulom, Aktinomykose) oder durch Tumorbildung (Lymphangiome, Lipomatosen) entsteht, schwierig sein. Im weiteren Verlauf des Leidens kommen regelmäßig, früher oder

später, Zeichen einer Erkrankung des blutbildenden Gewebes hinzu, so daß schon klinisch die Leukämie-Diagnose mit einiger Sicherheit gestellt werden kann. In Früh- oder Zweifelsfällen wird die Sternalpunktion oder eine Excision des verdächtigen Gewebes und die nachfolgende histologische Untersuchung den Ausschlag geben.

Die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit, eine Xanthomatose mit Granulationsgewebe und Cholesterinspeicherung, besonders in den Schädelknochen und daher häufig mit Schädeldefekten einhergehend, kann für die Differentialdiagnose zum Schädelchlorom ebenfalls in Frage kommen, besonders, da außer einer Anämie, auch leukämische Erscheinungen infolge der lipoidösen Knochenmarkswucherungen, sowie eine oft beobachtete mäßige Milzvergrößerung den Verdacht in falsche Bahn lenken kann. Die Trias „Diabetes insipidus, Exophthalmus und Schädeldefekte", gilt klinisch als charakteristisch für diese Form der Lipoidosen. Die Untersuchung des Lipoidstoffwechsels ist zur Klarstellung des Leidens gegenüber Schädelchlorom, Gaucher- und Niemann-Pickscher Erkrankung unerläßlich. Der Cholesteringehalt des Blutes ist nur bei dem Schüller-Christianschen Symptomenkomplex erhöht, normal dagegen bei den andern, oben erwähnten Erkrankungen.

Lymphadenosen mit spezifischen Hautinfiltrationen lokalisieren sich mit Vorliebe in Form kleiner Knoten am Schädel (L a t o n). Histologisch erweisen sie sich als lymphocytäre Infiltrate der Lederhaut. Eine starke Lymphocytose mit pathologischen Lymphocyten kennzeichnet das Blutbild. Neben diesen Knotenbildungen treten gerne Exantheme auf, zum Teil spezifisch-leukämisch zum anderen unspezifisch-scarlatiniform. Die spezifischen Infiltrate sind leicht zu erkennen, wenn es sich um tumorartige Bildungen ohne entzündliche Erscheinungen handelt. Sonst vermag nur die mikroskopische Untersuchung ihre Natur zu klären. Eine ausgesprochene Ausbreitung über den ganzen Körper ist den leukämischen Hautinfiltraten besonders eigen, sie unterscheiden sich dadurch von ähnlichen Erscheinungen. Die charakteristische Lokalisation der Hyperplasien in allen vier Augenlidern oder in Augenlider und Speicheldrüsen, oder in Augenlider und Mamilla, können den Verdacht sehr auf eine Leukämie

lenken (Naegeli). Die Differentialdiagnose gegenüber dem Chlorom dürfte sich meist durch die klinische Beobachtung und durch die histologische Untersuchung der Knötchen ergeben.

Das Gefühhl der Machtlosigkeit in der Behandlung kindlicher Leukosen ist für die Angehörigen und besonders für den Arzt geradezu vernichtend. Solange die Ätiologie der Leukämie nicht geklärt ist, solange können wir mit einem kausal wirkenden Heilmittel nicht rechnen. Heute muß der Arzt sich noch immer auf eine symptomatische Therapie beschränken. Wenn auch in den letzten Jahren — besonders seit der Einführung der Strahlenbehandlung — eine aufsteigende Linie in der Therapie insofern festzustellen ist, daß man gelernt hat, besser zu dosieren und damit die Tumoren günstig zu beeinflussen, so muß man sich darüber klar sein, daß ein Heilmittel fehlt und daß es sich lediglich darum handelt, den natürlichen Ablauf des Leidens hinauszuziehen. Es muß daher wohl überlegt sein, zu welcher Therapie man sich entschließt, wenn man das traurige Los der Kranken nicht noch erschweren will.

Die Beurteilung über den Erfolg der Behandlung ist gerade bei den Leukosen sehr schwer, da zeitweise Besserung des Blutbildes, Schwinden der Geschwülste zu den häufigen Remissionen gehören und auch in den Fällen zu beobachten sind, in denen keine eigentliche Behandlung stattgefunden hat. Ein sicherer Wegweiser ist nur daß Allgemeinbefinden des Kranken, sein Appetit, sein Aussehen und das Verhalten der Temperaturkurve.

Seit altersher steht das Arsen immer noch an erster Stelle unter den angewendeten Medikamenten. Naegeli empfiehlt mit Arsen die Behandlung der Leukosen einzuleiten und die Strahlenbehandlung möglichst hinauszuschieben. Andere Autoren haben von der Kombination: Arsen mit Röntgenbestrahlung, Gutes gesehen und glauben sogar, in strahlenresistenten Fällen noch günstige Wirkungen erzielt zu haben. Im Gegensatz zur Erwachsenen-Leukämie sind die Erfolge der Arsenbehandlung im Kindesalter sehr gering. Meist reagieren nur die chronischen Fälle auf Arsengaben. Nun sind aber im Kindesalter die meisten Leukosen akut verlaufende Formen. Willi behandelte eine Reihe von Fällen mit Arsen, ohne eine sichere Wirkung

gesehen zu haben. Ein günstiger Einfluß des Arsen ist nach den bisher bekannten Versuchen nur bei chronischen Leukosen und von diesen vornehmlich nur bei den Myelosen zu erwarten. Leukocytenstürze dürfen aber nicht allein der Arsengabe zugeschrieben werden, da Leukocytenschwankungen zu dem Bilde der kindlichen Leukosen gehören.

Benzol wurde im Kindesalter bisher nur selten verabreicht und ist wegen seiner schwierigen Dosierung und seiner Gefährlichkeit fast ganz verlassen worden.

Mit Bluttransfusionen sind oft überraschende — leider aber nur vorübergehende — Erfolge erzielt worden (Knauer, Willi). Allgemein bestätigt sich die gute Wirkung auf das Allgemeinbefinden, das Blutbild und die hämorhagische Diathese. Die Kranken sehen bald nach der Übertragung gut aus, schlafen besser und werden euphorisch. Die qualitative Zusammensetzung des Blutbildes bleibt aber unverändert. Die Bluttransfusion — wenn auch quoad sanationem aussichtslos — ist zu empfehlen, weil sie 1. das Leiden erträglicher gestaltet und 2. in Frühfällen die Möglichkeit einer Fehldiagnose zu erwägen ist.

Die Erfolge der Strahlentherapie bei der Erwachsenen-Leukämie haben viele Autoren veranlaßt, auch die kindlichen Leukosen, namentlich solche mit Tumorbildungen zu bestrahlen. Leider sind die Ergebnisse aber ungünstig. Das könnte seinen Grund vielleicht darin haben, weil die für eine Bestrahlung günstigen chronischen Erkrankungen im Kindesalter sehr selten sind. Auch vertragen in der Regel die Kinder die Röntgenstrahlen sehr schlecht. Daß die Röntgenbestrahlungen den letalen Ausgang nur beschleunigen ist die Ansicht vieler Autoren. Zwar beobachtet man ein Schwinden der Tumoren, der Lymphdrüsen- und Milzschwellungen, auch sahen einige Beobachter Besserung des Allgemeinbefundes und Minderung der Schmerzen. Dauererfolge konnten aber nicht erzielt werden (Benjamin und Sluka, Weinberger, Willi u. a.). Minot und seine Mitarbeiter (zit. nach Willi) vertreten sogar in ihren Zusammenstellungen den Standpunkt, daß kein Unterschied zwischen den bestrahlten und unbestrahlten Fällen, hinsichtlich der Lebensdauer bestehe. Naegeli glaubt,

daß es im „Modus der Applikation gelegen sein müsse, daß eine so vortreffliche Behandlung auf die Dauer nicht Besseres erreicht".

Willi verlangt auf Grund seiner in verschiedenen Bestrahlungsdosen behandelten Fälle, daß durch mittlere und starke Dosierungen die unangenehmen und gefährlichen Begleiterscheinungen vermieden werden. Wenn wir auch noch über die Dosierung der Röntgenbestrahlungen bei den kindlichen Leukämien im Dunkeln tasten, so besteht doch die begründete Aussicht, eine optimale Dosierung zu finden. Über den Einfluß radioaktiver Substanzen liegen nur wenige Beobachtungen vor (Pauliczek und Wutscher), so daß ein Urteil noch nicht gefällt werden kann. Naegeli will von wiederholten Sonnenbestrahlung, andere vom Einfluß des Höhenklimas Gutes gesehen haben.

Faßt man die bisher vorliegenden therapeutischen Ergebnisse zusammen, so müssen wir feststellen, daß es noch keine wirksame Behandlung der kindlichen Leukämie gibt und sich lediglich eine Linderung der Krankheitsbeschwerden erreichen läßt.

Am 7. Juli 1937 kam in der Bonner Kinderklinik der 6 Monate alte männliche Säugling G. S. zur Aufnahme. Er ist das zweite Kind gesunder Eltern, deren erstes im 7. Schwangerschaftsmonat mit einer Mißbildung am Kopf tot geboren wurde. Nach der Angabe des Vaters soll der Hinterkopf nicht ganz geschlossen gewesen sein. In der Familie des Vaters besteht eine besondere Neigung zu Drüsen- und Hauterkrankungen. Ein Bruder von ihm leidet besonders viel an Drüsenschwellungen und soll in früheren Jahren zu wenig rote Blutkörperchen gehabt haben. In der Familie der Mutter ist ein Anhaltspunkt für das Vorliegen ernsterer Erkrankungen nicht zu erheben.

Die Geburt des Patienten war rechtzeitig und normal. Sein Gewicht betrug 3300 g. 6 Wochen wurde das Kind von der Mutter gestillt und nach kurzem Übergang über Zwiemilchernährung (zwei Drittel Schleim, ein Drittel Kuhmilch) wurden später 5 Mahlzeiten je 100 g Schleim, 50 g Milch und 2 Teelöffel Zucker verabreicht. Mit 3½ Monaten wurden Gemüse und Obst als Beigabe zur Nahrung gegeben. Bei dieser Ernährung entwickelte sich der Säugling gut.

schlaff. Der Kopf ist groß, von quadratischer Form. Umfang 47 cm. Beiderseits über den Ohren, in der Schläfengegend und auf das Schädeldach übergreifend, ausgebreitete, unregelmäßige, plankonvexe, auf der Unterlage kaum verschiebliche, auf Druck schmerzhafte, weiche Auftreibungen. Das linke Auge tritt leicht vor. Aus den Augenwinkeln links entleert sich ein bräunlicher-gelbliches Sekret. Maße der Fontanelle: 3:2 Fingerkuppen. Die Nähte klaffen. Der Nasenrücken ist etwas eingesunken.

Rachen blaß. Der linke Oberkiefer ist verdickt und stark druckempfindlich. Tonsillen nicht vergrößert. Nackendrüsen rechts, klein, erbsen- bis bohnengroß, auf der Unterlage verschieblich. Die Axillardrüsen sind nicht zu fühlen. Der Brustkorb ist symmetrisch gebaut und wird gleichmäßig bewegt. Rachitischer Rosenkranz. Atmung: hörbar, fast röchelnd. Über der Lunge überall tiefer voller Klopfschall. Die Grenzen stehen in normaler Höhe und sind gut verschieblich. Rechts hinten unten Brummen und Giemen. Herztöne: rein, regelmäßig und kräftig. Der Leib überragt in seinem oberen Teile, rechts ebenso wie links, das Brustniveau. Die Bauchdecken sind weich, links gespannt. Leber mit glatter Oberfläche etwa 2 Querfinger, Milz etwa 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Rechtsseitiger Leistenbruch. Das Genitale ist äußerlich normal entwickelt.

Die Beweglichkeit der Wirbelsäule ist im Lendenanteil ausreichend, im Halsteil leicht eingeschränkt. Es besteht jedoch keine Nackensteifheit. Die Wirbelkörper sind nicht klopfempfindlich. Epiphysen verdickt. Gelenke gut beweglich. Die Muskulatur des rechten Beines ist hypertonisch, die Tibia klopfempfindlich. Beim Berühren des rechten Beines schreit das Kind stark.

Die rechte Lidspalte ist enger als links. Erhebliche Chemosis der Conjunktiva beiderseits, rechts mehr als links. Geringer Exophthalmus. Das rechte Auge scheint in einer nicht meßbaren Convergenzstellung zu stehen. Beide Augen sind sonst äußerlich reizlos. Der Rand beider Orbitae, besonders am linken Auge, aber auch rechts, ist stellenweise in ähnlicher Form wie der Kopf deformiert, wodurch der linksseitige Exophthalmus und die Stauungserscheinungen der Conjunktiva bedingt sein dürften. Am Fundus sind beide Optici

scharf begrenzt, mit einem scharfen Pigmentkonus. Außerdem besteht ein üblicher fundus flavus, sonst aber keine Veränderungen. Der Visus ist nicht zu prüfen. Die Pupillenreaktion auf Licht war beiderseits prompt. (Untersuchungsbefund der Bonner Universitätsaugenklinik.)

Ohren: Das Trommelfell spiegelt rechts normal. Links ist eine einwandfreie Untersuchung wegen der Enge des Gehörganges nicht möglich.

Nervensystem: Die Reflexe sind an normaler Stelle auszulösen und Störungen nicht nachweisbar.

Der Urinbefund ist folgender: Reaktion sauer, Eiweiß 1. Trbg., Zucker ∅, Urobilinogen normal, Sediment o. B.

Die sofort bei der Aufnahme vorgenommene Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin 62% (Sahli), Erythrocyten 2 870 000, Leukocyten 6500. In dem nach Pappenheim gefärbten Blutausstrich fallen eine ausgesprochene Polychromasie, Poikilocytose, Anisocytose mit Makrocyten und zahlreiche Kernschatten auf. Die Differenzierung des weißen Blutbildes ergibt unter 1000 Zellen: Myeloblasten 58%, Myelocyten 8%, Segmentkernige 13%, Jugendliche 4%, Stabkernige 7%, Lymphocyten 6%, Eosinophile 0%, Monocyten 4%. In dem Blutausstrich treten besonders große, einkernige Zellen in den Vordergrund, die einen schmalen basophilen Protoplasmasaum aufweisen. Der Kern ist wabig gebaut und in vielen Fällen von geringer Färbbarkeit. Er enthält in der Regel 2—4 Nukleolen. Gleichartige Zellen finden sich in verschiedener Größenordnung. Bei einigen ist der Kern etwas eingebuchtet, immer zeigt sich aber die wabige Struktur und der schmale, basophile Protoplasmasaum. In der Mehrzahl der Fälle ist das Protoplasma ungranuliert. Vereinzelt wurden — mehr oder weniger deutlich — netzartige Stränge beobachtet, die vom Kernrande bis zur Peripherie ziehen. Die anormalen Zellen konnten durch die, einige Tage später vorgenommene, Oxydasereaktion (Anwendung der Benzidin-, Indolphenylblausynthese- und Guayakprobe) sicher als der myeloischen Reihe angehörig, bestimmt werden. Eine Serumplatte, die mit frischem Blut beschickt wurde, zeigte keine deutliche Auflösung des Serums.

Thrombocyten wurden 54 530, Reticulocyten 67‰ gezählt. Die Blutungszeit betrug 5½ Minuten. Die Reaktion des Blutkuchens war auffallend langsam. Bei Stauung des Oberarms war nach zwei Minuten keine punktförmige Blutung festzustellen.

Auf Grund dieser Befunde wurde die Diagnose Chloromyelosis mit parostalen Wucherungen am Schädel gestellt. Das Gesamtaussehen des Kopfes, in Verbindung mit dem Exophthalmus, bot das typische Bild der in der Literatur so oft beschriebenen und abgebildeten „facies chloromatosa". Die Lymphdrüsenschwellungen, hier lokalisiert auf die Nackengegend, die infiltrative Schwellung des Oberkiefers, die Milz- und Lebervergrößerung, die Epiphysenverdickungen und die Schmerzhaftigkeit der Tibia, sowie das leukämische Blutbild wurden als Zeichen der leukädischen Erkrankung aufgefaßt. Der klinische Befund und die positive Oxydasereaktion rechtfertigen die Annahme einer myeloischen Chloroleukämie mit parostalen Wucherungen am Schädel. Durch die nachfolgenden Untersuchungsergebnisse konnten andere, differentialdiagnostische in Frage kommenden Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Bestimmungen der Lipoide im Blutserum: Gesamtfett: 626 mg%, freies Cholesterin: 51,8 mg%, Ester-Cholesterin: 79,4 mg%, Gesamt-Cholesterin: 131,2 mg%, Phosphatide-Lezithin: 331,8 mg%, das sind 53% Gesamt-Lezithin.

Blutzucker: 53 mg%, Reststickstoff im Blut: 48,8 mg%, Ca-Gehalt des Blutes: 10 mg%, Phosphorgehalt des Blutes: 4mg%, NaCl-Gehalt im Blut: 565 mg%.

Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Tuberkulinprobe 1:100 intracutan negativ.

Auf eine differentialdiagnostische Auswertung dieser vorstehenden Befunde kann an dieser Stelle, im Hinblick auf die oben aufgeführte, eingehende Darstellung der Differentialdiagnose des Schädelchloroms verzichtet werden.

Um einen Beitrag zur Frage, ob die Leukämien auf infektiöser Basis entstehen, zu leisten, wurde je 5 ccm Citrat-Patientenblut auf eine weiße Maus und ein Meerschweinchen überimpft. Während einer zweimonatigen Beobachtungszeit wurde weder im Blut, noch äußer-

lich bei beiden Versuchstieren irgendwelche Veränderung wahrgenommen, die für die Annahme einer Infektionstheorie verwertbar wären.

Der weitere Krankheitsverlauf scheint unsere Diagnose nur zu bestätigen.

Während der 7-tägigen Krankenhausbeobachtung erhielt das Kind eine Nahrung, die im wesentlichen aus dreimal 160 g Halbmilch und 5% Nährzucker, 1 Zwieback-, Bananen- und einem Zwiebackquarkbrei bestand. Am Tage der Einlieferung ist das Kind sehr unruhig. Die Temperatur beträgt morgens 38,1 Grad C., abends 38,3 Grad C. und steigt am 3. Tage bis zu 39,1 Grad C. an, um dann lytisch auf 36,9 Grad C. am 7. Tage abzufallen. Die Gewichtskurve war sehr labil und zeigte abnehmende Tendenz. Die Milz vergrößerte sich und stand am 7. Tage 2 Querfinger unterhalb des Nabels. Aus den Augen entleerte sich reichlich gelblich-bräunliches Sekret. Die Tumoren am Kopf nahmen an Größe zu. Eine Punktion der Schwellungen ergab eine blutige, dünne Flüssigkeit, die im Ausstrich reichlich Erytrocyten und großkernige, weiße Blutzellen enthielt, ähnlich den im Blutausstrich gefundenen. Im Urin wurden vereinzelt Zylinder und Leukocyten beobachtet.

Eine Bluttransfusion von 50 ccm Spenderblut der Gruppe 0, hatte auf das Allgemeinbefinden einen günstigen Einfluß. Das Kind wurde ruhiger, die Temperaturen sanken nach der Übertragung zur Norm ab. Die übrige Therapie war rein symptomatisch.

Da die Eltern über die ungünstige Heilungsaussicht ihres Kindes unterrichtet wurden, bestanden sie am 7. Beobachtungstage auf Entlassung aus dem Krankenhause. Das Kind wurde von mir weiter beobachtet. Es entwickelte sich bei Flaschen- und Breinahrung, sowie Zugabe von Pepsinwein (dieser wurde auf Anraten eines Naturheilkundigen verabreicht) zur Überraschung der Eltern zufriedenstellend. Im Laufe einiger Wochen nahmen die Geschwulstbildungen am Schädel ab, das Auge trat in das alte Niveau zurück. Das Verschwinden der Tumoren tritt, wie aus der Literatur hervorgeht, häufig ante finem auf und wird als ominöses Zeichen gewertet. Das Kind wurde munter, so daß die Eltern das Kind als geheilt betrachteten. Zwei

Monate nach der Krankenhausentlassung sind die Geschwülste am Kopf bis auf geringe, kaum merkbare Reste, die sich nur fühlen lassen, geschwunden.

Die Hautfarbe ist blaß, die Schleimhäute sind schlecht durchblutet. Temperatur 36,8 Grad C. Lunge und Herz klinisch frei. Die Milz ist 3 Querfinger, die Leber glattrandig, 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Das Kind sitzt aufrecht im Bett und spielt. Eine drei Monate nach der Entlassung vorgenommene Untersuchung ergibt denselben Allgemeinbefund. Die dabei ausgeführte Blutuntersuchung zeigt folgendes Ergebnis: Hämoglobin 53% (Sahli), Erythrocyten 1 230 000, Leukocyten 20 000. (Der Erythrocytenwert darf nicht als absolut sicher gelten, da beim Autotransport die Erythrocytenpipette einige Tropfen verloren hat.) Die Differenzierung des nach Pappenheim gefärbten Blutausstriches ergibt: Myeloblasten 53%, Jugendliche 10%, Monozyten 8%, Lymphozyten 5%, Segmentkernige 10%, Stabkernige 14%. Außerdem besteht eine Poikilozytose, Polychromasie, Anisozytose mit Makrozyten und zahlreiche Kernschatten. Einige Wochen später treten nach Aussage der Eltern Temperatursteigerungen auf. Das Röcheln soll an Intensität zugenommen haben. Am Kopf seien von Tag zu Tag größer werdende Geschwulstknoten aufgetreten. Unter schnellem Kräftezerfall ist das Kind Anfang Dezember 1937 verstorben. Die von uns beantragte Sektion wurde von den Eltern leider nicht gestattet, wie auch später eingehender anamnestische Erhebungen bei den Eltern und Verwandten auf große Schwierigkeiten stießen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Es wird über eine Erkrankung eines sechs Monate alten Säuglings berichtet, die auf Grund der klinischen Untersuchung und Beobachtung als myeloische Cloromleukämie mit parostalen Schädelwucherungen angesprochen wird. Veranlassung zur Veröffentlichung unseres Falles gab der stark erhöhte Lezithin-Phosphaditgehalt des Blutes, der bisher in der Literatur bei Leukosen noch nicht beobachtet wurde. Ob diese Erscheinung mit dem erhöhten Zerfall roter Blutkörperchen erklärt werden kann, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls erscheint es notwendig, den Lipoidstoffwechsel bei leukämischen Systemerkrankungen zu untersuchen. Ebenfalls auffallend ist der protrahierte Verlauf der Erkrankung bei unserem Fall. Das Schwinden der Schädelwucherungen, die Hebung des Allgemeinbefindens ließen fast an eine Heilung denken. Die deutliche Remission und das Ergebnis des Tierversuches sprechen in etwa gegen die Infektionstheorie der Leukosen. Es ist kaum denkbar, daß allergische Reaktionen des Körpers auf Infektionserreger auf die Dauer ein derartiges Blutbild erzeugen können, wie wir es in unserem Falle beobachtet haben.

Anläßlich vorliegender Veröffentlichung wird die Differentialdiagnose des Schädelchloroms, die in der Literatur sich nur in Diskussionsbemerkungen findet, im Zusammenhang dargestellt.

Wie aus der Literatur hervorgeht, kommt dem Chlorom keine selbständige Stellung im Krankheitssystem zu, sondern es ist als eine leukämische Systemerkrankung aufzufassen.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Knauer, Direktor der Universitäts-Kinderklinik zu Bonn, spreche ich für die Überlassung der Arbeit und die Unterstützung bei ihr meinen herzlichsten Dank aus.

Literatur.

Allan Burns: Zit. nach Lehndorf s. u.
Ashby H. T. and Smith: Lancet Bd. 2 S. 368. 1933.
Benjamin u. Sluka: Jhrb. f. Kdhk. Erg. Bd. LXV. S. 87. 1907.
Boéchat: Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 13. 1913.
Burgess A. M.: A. M. J. M. Research Bd. 27, S. 133—155. 1922.
Büngeler, W.: Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 44, S. 202. 1932.
Butterfild: Fol. haemat. Bd. 8. S. 179. 1909.
Chiari: Prager Ztschr. f. Heilk. Bd. 4, S. 177. 1883.
Dock: Am. J. of med. sc. Bd. CVI S. 152. 1893.
v. Domarus: In Handbuch für spezielle Path. u. Therapie innerer Erkrg. Bd. VIII. S. 332, 1920, Berlin (Kraus und Brugsch).
Dustin P. jr. et J. Thomas: A Propos d'cas de Chlorome, Le Sang Bd. 12, Nr. 1 S. 1—14, 1938.
Emden K. u. Rotschild: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 115 S. 304. 1914.
Erb: D. med. Woch. Nr. 21. 1907.
Ernst: Zit. nach Sternberg (Hdbch.) s. u.
Fabian: Zieglers Beiträge z. Path. Anat. u. allg. Path. Bd. XLVII, S 172. 1908.
Feer, E.: Jhrb. f. Kdhkd. Bd. 116, S. 155—164. 1927.
Gade: Nord. med. Arch. Bd. XVI, 1884. Zit. im Ref. Jahrb. f: Kdhkd: Bd. 23. 1885.
Gümbel: Virchows Archiv. Bd. CLXXI, S. 304. 1903.
Hayashi, N.: Zit. bei Suganuma Mo. f. Augenhkd. Bd. XLVIII. S. 612: 1910.
Herweg, M.: In.-Diss München 1917.
Huber: Arch. f. Heilk. Bd. XIX, S. 128. 1878.
Hueck: Zit. nach Sternberg (Hdbch.) s. u.
v. Kandel: Arch. of Int. Med. Bd. 59, S. 691—704. 1937.
Kleinschmidt H.: Berl. klin. Woch. Bd. 54, S. 1053. 1917.
Klein u. Steinhaus: Zbl. f. allg. Pathol. Nr. 2. 1904.
Knauer, H.: Bluttransfusion im Kindesalter. Beihefte z. Arch. f. Kdhkd. Heft 7. 1935.
Kossel u. Giese: Z. f. phys. Chem. Bd. 114. S. 127. 1921.
— M. med. Wo. S. 286. 1921.
Kirchert: In.-Diss. Halle 1934.
Laton: Int. clin. Bd. 4. S. 185. 1926.

Lehndorff, H.: Fol. haemat. Bd. 9. S. 309. 1910.
— Erg. d. inn. Med. u. Kdkhk. Bd. 6. 1910.
— Hdbch. Kraus u. Brugsch, Spezielle Path. u. Therapie innerer Erkg. Bd. VIII.
— Zschr. f. Kdhkd. Bd. 8. S. 343—628. 1920.
Minot: (Strahlenhkd.) zit. bei Naegeli s. u.
Naegeli, O.: Blutdiagnostik. 5. Auflage. Berlin 1931.
— Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig. 1937. 1. Auflage.
Wiener med. Woch. Nr. 14. 1930.
Pappenheim: Fol. haematolog. Bd. I—VII. ff. S. 439, 1909.
Pauliczek u. Wutscher: D. med. Woch. S. 155. 1911.
Port u. Schütz: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 588. 1907.
v. Pirquet: Ztschr. f. Kdhkd. Ref. S. 52. 1913.
v. Recklinghausen: Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Straßburg. S. 421. 1885.
— Beitr. z. path. Anat. Bd. 37, S. 437. 1904.
— Pathologie der Primärerkrg. Wiesbaden 1905, S. 152—165.
Ruber: Zit. nach Sternberg (Hdb.) s. u.
Rüdiger, Renate: In.-Diss. Leipzig 1927.
Saxl: Jahrb. d. Kdhlkd. Bd. 150. S. 228. 1938.
Schinz, H. R. u. E. Uehlinger: Erg. med. Strahlenforschung. Bd. 5, S. 389. 1931.
Schmidt R. R.: Arch. Derm. und Syph. Bd. 24, S. 587. 1931.
Sternberg: Zieglers Beiträge z. Path. An. Bd. 37 S. 437. 1904.
— Pathologie de rPrimärerkrankungen des hämatopoetischen Apparates. Wiesbaden 1905. S. 152—165.
— Hdb. f. Spez. Anatomie u. Histologie. Bd. 1. 1926.
Türk: Wiener klin. Woch. 1903. S. 337.
v. Virchow: Krankhafte Geschwülste. Bd. II S. 142 u. 220. Anmerkung zur Arbeit von Dressler in Virchows Archiv Bd. XXXV, S. 605. 1866.
Wallbacch, G.: Die atypischen Leukämien in Brugschs Handbuch Spezielle Pathologie und Therapie innerer Erkrankungen. Erg.-Bd. 7, S. 389. Berlin-Wien 1932.
Waldstein: Virchows Archiv Bd. 91, S. 2. 1883.
Washburn, A. H.: Am. J. Dis. Child Bd. 39, S. 330—348. 1930.
Willi, H.: Beihefte zum Jahrbuch der Kinderkrankheiten. Heft 43. 1936. Berlin.
Weinberger: Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. 28, S. 1. 1907.
Ziegler: D. med. Woch. 1907. S. 213.

LEBENSLAUF.

Am 11. Juli 1908 wurde ich, Alfred Schmitz, zu Bonn am Rhein als Sohn des Bürodirektors Werner Bruno Schmitz und seiner Ehefrau Maria Gertrud, geb. Peters, geboren. Ich besuchte das humanistische Gymnasium und schloß meine Gymnasialstudien Ostern 1930 durch die Reifeprüfung an dem städtischen Gymnasium in Rheinbach ab. Darauf studierte ich an der Universität Bonn Medizin und bestand im Januar 1936 an derselben Universität das medizinische Staatsexamen. Anschließend war ich Medizinalpraktikant an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Bonn, der Rheuma-Heilstätte Bad Bramstedt in Holstein und an der Universitätskinderklinik zu Bonn. An der letztgenannten Klinik war ich nach meiner Approbation (1. 2. 1937) als Volontär- und später als außerplanmäßiger Assistent bis zum 1. 9. 1937 tätig. Bis zum 31. 12. 1937 war ich Assistent in einer Allgemeinpraxis und vom 1. 1. bis 31. 12. 1938 Assistenzarzt auf der urologischen und geburtshilflichen Abteilung des St. Vinzenz-Krankenhauses in Köln. Seit dem 1. 1. 1939 bin ich Ass.-Arzt an dem Knappschaftskrankenhaus Sulzbach-Saar.